Aus der bakteriologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses
im Friedrichshain (Abteilungsdirektor: Dr. F. Schiff)

Ueber Untergruppen der Blutgruppe A des Menschen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Hans Gerhard Aronsohn
aus Röbel (Mecklenburg)

Tag der Promotion: ~~31. Juli 1929~~ 10. Jan. 1930

Jena
Gustav Fischer
1929

Aus der bakteriologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses
im Friedrichshain (Abteilungsdirektor: Dr. F. Schiff)

Ueber Untergruppen der Blutgruppe A des Menschen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Hans Gerhard Aronsohn
aus Röbel (Mecklenburg)

Tag der Promotion: ~~31. Juli 1929~~ 10. Jan. 1930

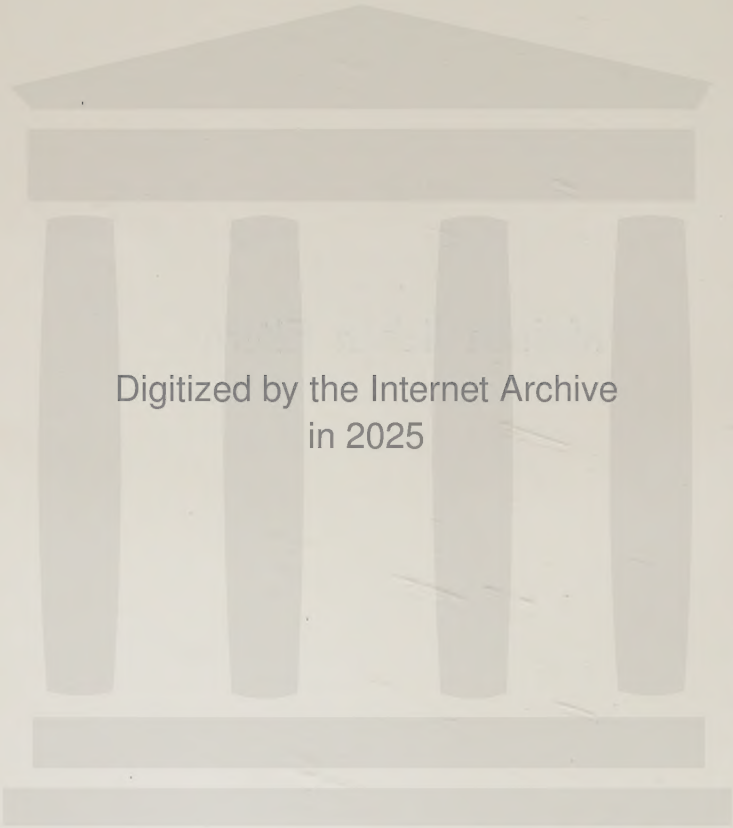
Jena
Gustav Fischer
1929

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Prof. Friedrichs.
Referent: Geheimrat Prof. Hahn.

Abdruck aus der
Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie.
Bd. 64. 1929.
Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena**.

Meinen lieben Eltern!


Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/ueberuntergruppe0000unse

Beim Arbeiten mit zwei verschiedenen Typen von Testserum (Typus Anti-A und Anti-B) gelangt man über das klassische Viergruppenschema nicht hinaus. Da es von großem Interesse wäre, die Menschen nach ihrem serologischen Verhalten noch weiter differenzieren zu können, so sind vielfach Versuche gemacht worden, neue Gruppen oder aber sogenannte Untergruppen aufzustellen. Den wichtigsten Fortschritt in dieser Richtung verdanken wir Landsteiner und Levine (1). Die Faktoren M und N, die sich mit Hilfe geeigneter Immunsera nachweisen lassen, sind ganz scharf charakterisierte, in der Erbkonstitution festgelegte Bluteigenschaften. Landsteiner und Levine haben berechnet, daß man nunmehr zumindest 36 verschiedene Bluttypen unterscheiden kann.

Neben den Versuchen, unabhängig vom klassischen Schema neue Faktoren aufzufinden, stehen die Bemühungen, innerhalb der einzelnen bekannten Blutgruppen Untergruppen aufzustellen. Daß die Schwierigkeiten in dieser Richtung sehr groß sein müssen, ergibt sich aus den widerspruchsvollen Angaben der Literatur. Obgleich diese Frage schon seit etwa 20 Jahren in der Literatur behandelt wird, ist eine Einigkeit über das Wesen der Untergruppen noch nicht erzielt worden. Ja, es ist sogar noch umstritten, ob diese Untergruppen überhaupt existieren.

Diejenige Gruppe, die am meisten zur Aufstellung von Untergruppen Anlaß gegeben hat, ist die Blutgruppe A. Serologisch ist festgestellt, daß der A-Rezeptor nicht einheitlich ist, sondern zumindest zwei gut trennbare Bestandteile enthält, nämlich den sogenannten Schafanteil [Rezeptor A_1 von Schiff und Adelsberger (18)] und einen „Restanteil", welcher zum Schafblut keine Beziehung hat. Die Möglichkeit zu einer Unterteilung der Blutgruppe A wäre gegeben, wenn die beiden Teilrezeptoren bei verschiedenen Personen nicht in gleicher Weise gemeinsam auftreten. Es scheint aber nach neuen Untersuchungen von Shigeno [vgl. Brahn und Schiff (2), Berliner Mikrobiolog. Ges. 10. VI. 1929], daß die Quote Schafanteil : Restanteil sehr konstant ist, so daß sich eine praktisch verwertbare Unterteilung auf diesem Wege nicht erreichen läßt.

Eine weitere Unterteilung in der Gruppe A ist durch vererbungstheoretische Erwägungen gegeben. Nach der Vererbungstheorie der Blutgruppen, wie sie

von Bernstein (3) entwickelt worden ist, muß es innerhalb der Blutgruppe A 2 genotypisch verschiedene Formen geben, nämlich homozygote (AA) und heterozygote (AR). Mehrfache Versuche, diese beiden Formen, die in ungleicher Häufigkeit (etwa 1 : 5 bis 1 : 6) zu erwarten sind, serologisch zu unterscheiden, sind bisher ergebnislos geblieben.

Mit anderen Methoden, die nachstehend im einzelnen besprochen werden sollen, sind verschiedene Autoren zur Aufstellung von Untergruppen gelangt.

Die ersten ausführlicheren Angaben über serologische Unterschiede zwischen verschiedenen Personen der Blutgruppe A rühren von v. Dungern und Hirschfeld (4) her. Sie beschreiben ein Serum B Anti-A „Oberin", welches abweichend von dem Typus des Anti-A-Serums nicht alle Blutproben der Gruppe A agglutiniert. Mit diesem Serum ließen sich also die A-Blutproben zunächst in zwei Gruppen („Untergruppen") einteilen, nämlich in „Oberin-Positive" und in „Oberin-Negative".

Für die Oberin-Positiven Blutproben der Gruppe A ergab sich nun eine weitere Unterteilung auf Grund von Absorptionsversuchen: Nach Absorption mit bestimmten A-Blutproben verlor das Serum B Oberin sein Agglutinin für einen Teil bisher A-positiver Blutproben, während andere bisher A-positive Blutproben durch das Serum B-Oberin nach Absorption mit den gleichen A-Blutproben weiterhin agglutiniert wurden.

Wären Sera vom Typus Oberin häufig und würden sich diese Versuche nach dem beschriebenen Schema beliebig wiederholen lassen, so würde hier ein Versuch von grundlegender Bedeutung vorliegen. Leider aber handelt es sich um ein einzelnes Vorkommnis, das sich nachträglich nicht mehr zuverlässig deuten läßt. Wir haben erst in den letzten Jahren gelernt, bestimmte Einzelheiten zu beachten, die für das Verständnis unbedingt notwendig sind (Unterschied zwischen Geldrollenbildung und Agglutination, Einfluß der Temperatur, Wirkung des Agglutinins auf andere als A-Blutkörperchen, Alter der benutzten Erythrozyten u. a. m.). Aus den Protokollen der Autoren ergibt sich eine gewisse Unsicherheit des Ergebnisses hinsichtlich der Untergruppen nach Absorption. Die positiven Reaktionen werden nur mit ± bezeichnet.

Aehnliche Beobachtungen wie von v. Dungern und Hirschfeld wurden auch von Schütze (5) angegeben.

Ein anderer Weg zur Unterteilung der A-Gruppe wurde ebenfalls von v. Dungern und Hirschfeld gewiesen. Sie verwandten Tiersera, die sie in bestimmter Weise vorbehandelten. Solche Sera, z. B. vom Rind, agglutinieren im allgemeinen Menschenblut ohne Unterschied der Gruppe. Durch elektive Absorption mit A-freien Menschenerythrozyten kann man in geeigneten Tierspezies ein Heteroagglutinin für Mensch-A auffinden. Wird dieses Heteroagglutinin Anti-A der Absorption an A-Blutkörperchen ausgesetzt, so wird es im allgemeinen vollkommen gebunden. In einzelnen Versuchen aber wurden Untergruppen aufgefunden. Das Serum wurde zwar unwirksam für das A-Blut der Vorbehandlung und einige andere A-Blutproben, es verblieben aber daneben noch weitere A-Proben, welche nach wie vor agglutiniert wurden.

Auch diese Versuche lassen sich nachträglich schwer beurteilen. Der hier eingeschlagene Weg verdient aber weiter verfolgt zu werden.

Eine andere Art von Untergruppen wäre nach einigen Autoren durch ein sogenanntes drittes Agglutinin festzustellen. Ein solches haben Guthrie und Huck (6) seinerzeit beschrieben.

Auch Coca und Klein (7) schlossen sich der Ansicht von Guthrie und Huck an.

Landsteiner und Levine haben ebenfalls zwei Untergruppen innerhalb der Blutgruppe A angenommen. Sie gehen, ähnlich wie bereits von Dungern und Hirschfeld, davon aus, „daß Sera der Gruppe O und B nach Absorption mit gewissen Zellen der Gruppe A ihre agglutinierende Wirkung für eine Anzahl A-Zellen verlieren, aber das Blut anderer A-Individuen noch agglutinieren. Die ersteren wurden mit dem Symbol AA_2, die letzteren häufigeren mit AA_1 bezeichnet, womit aber nicht gesagt sein soll, daß jede der Zellarten außer einem besonderen auch ein beiden Arten gemeinsames Agglutinogen enthalten muß."

Zur Deutung dieser ganzen Versuche haben Lattes (8) und seine Mitarbeiter Mino (9) und Cavazutti (10) einen wichtigen neuen Gesichtspunkt beigebracht. Sie versuchten das atypische Verhalten agglutinierender Sera durch die Annahme zu erklären, daß das Agglutinin eines Serums durch wenig empfindliche Blutkörperchen unvollkommen erschöpft werde, so daß für normal empfindliche Blutkörperchen noch ein zur Agglutination hinreichender Rest verbliebe. Durch wiederholte Vorbehandlung mit den wenig empfindlichen Blutkörperchen könne man auch diesen Rest erschöpfen und das Serum ganz unwirksam machen.

Lauer (11) schließt sich diesem Standpunkt an.

Landsteiner (12) hat aber gegen Lauer beachtenswerte Einwendungen erhoben, auf die ich auch noch weiter unten im experimentellen Teil näher eingehen werde. Landsteiner hat zusammen mit seinem Mitarbeiter Witt (13) zur Nachprüfung der von Lattes und Cavazutti beigebrachten Gesichtspunkte einer quantitativen Erklärung eine Reihe von Versuchen angestellt, auf Grund derer er zu dem Ergebnis kam, daß, „obwohl die tatsächlichen Befunde von Lattes und Cavazutti vollkommen richtig sind, doch wirklich ein qualitativer Unterschied der Zellen der beiden vermuteten Untergruppen besteht". Außerdem beschrieben sie eine neue Beobachtung, nämlich das Vorkommen von Agglutininen in Sera der Gruppe AB, und zwar solcher Agglutinine, die für Blutkörperchen des Typus AA_1 wirksam sind. Die Reaktionen waren zwar nicht so stark, wie Iso-Agglutininreaktionen zu sein pflegen, aber bei gewöhnlicher Zimmertemperatur sehr deutlich und mit freiem Auge wahrnehmbar.

Später haben Lattes und Cavazutti eine ähnliche Beobachtung gemacht, aber anders gedeutet, nämlich als Pseudoagglutination. Auch Lauer beschreibt entsprechende Beobachtungen, aber auch er gibt seinen Versuchen eine Deutung im Sinne von Lattes und Cavazutti. Er nimmt also an, daß es sich um rein quantitative Unterschiede in der Ausbildung des A-Rezeptors handelt. Gegenüber Lauer hat Landsteiner kürzlich seinen Standpunkt noch einmal klargelegt. Besonders bemerkenswert erscheint sein Hinweis, daß er nicht nur Normalsera vom Typus α_1 beschreibt, sondern daß er vereinzelt auch einen Serumtypus α_2 gesehen hat. Es wäre demnach der Untertypus AA_2 nicht nur negativ durch Ausbleiben der Agglutination gekennzeichnet, sondern auch

durch ein spezifisches positives Verhalten bei der Prüfung mit geeignetem Antiserum.

Die zahlreichen Angaben über Untergruppen, insbesondere die aus älterer Zeit, haben das gemeinsam, daß sie sich nur schwer oder gar nicht reproduzieren lassen. Nur vereinzelt haben die Untersucher es unternommen, ihre Feststellungen durch Austausch der Originalblutproben gegenseitig zu kontrollieren. Ja, auch bei den Einzeluntersuchern finden sich nur selten Feststellungen darüber, ob die gefundenen Besonderheiten einer Blutprobe einmalig beobachtet wurden, oder ob es sich um konstante Eigenschaften des Individuums handelt. Bei dieser Sachlage ist es selbstverständlich, daß bisher den Untergruppen eine praktische Bedeutung noch nicht zukommt.

Experimenteller Teil.

Vorbemerkung: Angesichts der in wesentlichen Punkten widerspruchsvollen Angaben der Literatur habe ich auf Veranlassung und unter Leitung von Herrn Dr. Schiff eine Reihe von Experimenten über Untergruppen ausgeführt; hierbei sollte in erster Linie geprüft werden, ob klare und reproduzierbare Untertypen innerhalb der Gruppe A überhaupt existieren. Dabei bestand die Absicht, Immunsera verschiedener Art und tierisches Material (sowohl Heteroagglutinine wie auch Erythrozyten verschiedener Spezies) systematisch heranzuziehen. Die große Mehrzahl meiner Versuche hat Anhaltspunkte für die Existenz fester Untergruppen nicht ergeben. Erst eine zum Schluß ausgeführte Versuchsreihe, welche sich an Landsteiner und Witt anschloß, hat mich davon überzeugt, daß Untergruppen AA_1 und AA_2 im Sinne von Landsteiner sicher existieren. Ich lasse diese Versuchsreihe zunächst folgen.

I. Versuche mit Serum der Gruppe AB.

Die von mir geübte Technik schloß sich im wesentlichen an die in unserem Laboratorium für die Blutgruppenbestimmung [Schiff (14)] übliche an. Es wurden in kurzen Glasröhrchen 0,1 ccm meist unverdünnten aktiven Serums mit 0,1 ccm einer 1proz. Blutkörperchenkochsalzaufschwemmung angesetzt. Die Blutkörperchenverdünnung wurde hergestellt durch Vergleich der Farbintensität mit einer bekannten 1proz. Hammelblutkörperchenaufschwemmung. Serum und Blutkörperchen wurden durch kurzes Schütteln gut vermischt. Danach verblieben die Röhrchen im allgemeinen 24 Stunden bei Zimmertemperatur, in einzelnen Fällen im Eisschrank oder im Brutschrank bei 37°.

Die Ablesung wurde dann ohne vorherige Zentrifugierung vorgenommen. Vereinzelt wurden die Röhrchen auch nach kurzem, etwa 10 Minuten langem Stehen im Zimmer zentrifugiert und dann sofort abgelesen.

Die Reaktionen wurden meist mit bloßem Auge geprüft; nur wo makroskopisch eine sichere Entscheidung nicht möglich war, wurde das Mikroskop zu Hilfe genommen.

Für meine nachfolgenden Versuche gilt, wenn nichts Besonderes gesagt ist, Ansetzen der Röhrchen mit 0,1 ccm einer 1proz. Blutkörperchenkochsalzaufschwemmung und 0,1 ccm unverdünnten Serums, Verbleiben der Röhrchen bei Zimmertemperatur und Ablesung nach 24 Stunden mit bloßem Auge.

Im ganzen wurden 69 verschiedene Blutproben der Gruppe AB systematisch untersucht. Die Sera kamen im allgemeinen etwa einen Tag nach der Entnahme zur Untersuchung, sie stammten meist von Wassermannproben. Die Erythrozyten kamen meist am Tage der Entnahme zur Verwendung. War dies nicht möglich, so wurde das Blut noch am Tage der Entnahme kaltgestellt und am nächsten Vormittag untersucht, so daß die Proben, falls nicht ausnahmsweise etwas anderes bemerkt ist, nie älter als 24 Stunden waren.

Von den 69 Sera waren 57 frei von Agglutininen. Diese Feststellung ist natürlich relativ, denn sie gilt nur für die jeweils geprüften Blutproben. Es ist denkbar, daß die Sera Agglutinine enthalten, welche nur gegen ganz vereinzelte Blutproben wirksam sind und z. B. erst bei jeder zwanzigsten oder fünfzigsten Blutprobe nachgewiesen werden können. Nach der Literatur war aber zu erwarten, daß Sera, welche ein α_1 enthalten, gegen die Mehrzahl der A-Proben wirksam sind. Speziell zum Nachweis eines α_1 war es also nicht notwendig, sehr viele und verschiedene Blutproben zu untersuchen, ein Agglutinin vom Typus α_1 mußte auch schon bei der Prüfung mit wenigen beliebig herausgegriffenen A-Proben aufzufinden sein. Von den untersuchten 69 Sera der Gruppe AB, die mit je 3 bis 13 Blutsorten der Gruppe A, insgesamt mit 330 A-Blutsorten angesetzt wurden, fand sich bei 12 Proben eine Agglutination.

Die Reaktionen waren im allgemeinen so schwach, daß sie beim Schütteln des Röhrchens bald verschwanden, ein Verhalten, das die Unterscheidung gegenüber typischen gruppenspezifischen Agglutininen erleichtert; die Reaktionen wurden, wie oben erwähnt, im allgemeinen mit bloßem Auge und nur in zweifelhaften Fällen mikroskopisch abgelesen. Es ist möglich, daß bei generell durchgeführter mikroskopischer Untersuchung die Zahl der mit A-Blutkörperchen reagierenden AB-Sera eine höhere wäre.

Nachfolgend die 12 positiven AB-Sera.

Versuch 1.

	Blutkörperchen A				AB
	1290	91	94	95	1245
Serum AB 1245	±	+	—	(+)	—

Versuch 2.

	A						AB	
	55	63	67	80	81	91	68	Sachs
Serum AB Sachs	+++	++	++	+	++	++	—)	—

) = mikrosk. Ablesung.

Versuch 3.

	A			AB
	43	44	50	1242
Serum AB 1242	+	—	—	—

Versuch 4.

	A				AB
	1817	18	22	23	28	1759
Serum AB 1759	—	—	(+)	—	—	—

Versuch 5.

	A			AB
	1072	74	77	79	1017
Serum AB 1017	—	+	+++	++	—

Versuch 6.

	A											AB
	1	4	29	30	31	32	34	58	62	68	90	00	Sech
Serum AB Sech	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	—	—	—

Versuch 7.

	A			AB
	70	72	76	78	91
Serum AB 91	—	—	+	—	-

Versuch 8.

	A		AB
	90	91	1207
Serum AB 1207	(+)	—	—

Versuch 9.

	A		AB
	90	91	11
Serum AB 11	+	—	—

Versuch 10.

	A				AB
	90	91	94	95	45
Serum AB 45	—	+	—	—	—

Versuch 11.

	A				AB
	90	91	94	05	61
Serum AB 61	—	(+)	+	(+)	—

Versuch 12.

	A				AB
	56	66	71	75	1542
Serum AB 1542	+	+	(+)	+	—

Eine genaue Nachprüfung aller dieser AB-Sera war nicht möglich, da zu geringe Mengen vorhanden waren.

Die Versuche bestätigten die Befunde von Landsteiner und Witt, daß auch Sera der Gruppe AB vereinzelt Agglutinine enthalten. Diese Agglutinine reagieren mit Blutkörperchen der Gruppe A, aber nicht mit allen Personen, welche ein A und AB besitzen. Die Agglutinine der Gruppe AB sind meist recht schwach, so daß sie bei der für praktische Zwecke von uns angewendeten Technik der Blutgruppenbestimmung nur ausnahmsweise auffallen.

Eine Prüfung, ob diese Agglutinine, von denen provisorisch dasjenige, welches mit der großen Mehrzahl der A-Blutproben reagiert, als α_1 bezeichnet werden soll, sich gegenüber gleichen A-Proben gleichartig verhalten, war nicht möglich, da uns zu wenig Material zur Verfügung stand. Es muß also offen bleiben, ob unsere Agglutinine α_1 unter sich identisch sind. In einzelnen Fällen konnte die Analyse weiter durchgeführt werden. Als Ausgangspunkt diente die Ueberlegung, daß Menschen, die in ihrem Serum ein Agglutinin α_1 enthalten, in ihren Erythrozyten wahrscheinlich den Faktor A_1 nicht besitzen. Es müßte also gelingen, ein Serum, welches neben

typisch gruppenspezifischen Antikörpern noch ein Agglutinin α_1 enthält, durch Absorption mit den Blutkörperchen aus einem Blut ABα_1 zu einem reinen α_1 spezifischen zu machen. In diesem Sinne absorbierten wir wiederholt Sera O oder B.

Die Absorptionen wurden, wofern nicht quantitative Fragen behandelt werden sollten, zumeist in der Weise vorgenommen, daß unverdünntes Serum mit der halben Menge Sediment einmal gewaschener Blutkörperchen in einem Zentrifugierröhrchen vermischt und 20 Minuten im Eisschrank belassen wurde. Agglutinierte die abzentrifugierte Flüssigkeit noch die eigenen Blutkörperchen, so wurde die Vorbehandlung mit kleineren Mengen Sediment noch einmal vorgenommen. Meist war das Agglutinin für die eigenen Blutkörperchen schon nach einmaliger Vorbehandlung erschöpft.

Diejenigen Sera der Gruppe AB, welche irgendwelche Blutkörperchen der Gruppe A agglutinierten, also nach dem gewöhnlichen Sprachgebrauch ein A-Agglutinin enthielten, wurden, soweit das meist nur geringe Material es zuließ, näher untersucht. Einzelheiten zeigt die nachstehende Uebersicht:

1. Serum Baumann (Blutgruppe AB).

a) Direkte Agglutination.

Das Serum wurde gegenüber 8 verschiedenen Blutkörperchenaufschwemmungen geprüft. Drei Blutgruppen der Gruppen O und 2 Blutproben der Gruppe AB wurden nicht agglutiniert, von 3 Blutproben der Gruppe A wurden 2 einigermaßen kräftig, eine dritte nur schwach agglutiniert.

Der Titer des Agglutinins war nur niedrig, diejenige Blutprobe, die von konzentriertem Serum Baumann am stärksten agglutiniert worden war, ergab bei 1:4 nur noch eine zweifelhafte, bei der Serumverdünnung 1:8 eine negative Reaktion.

b) Absorptionsvermögen der Blutkörperchen Baumann.

Es war nach der Häufigkeit der positiven Reaktionen zu vermuten, daß das Isoagglutinin des Serums Baumann dem Typus α_1 von Landsteiner und Witt entsprechen würde. In diesem Fall war anzunehmen, daß die Erythrozyten Baumann serologisch einen Defekt aufweisen würden. Es müßte ihnen nämlich der dem Agglutinin α_1 entsprechende Rezeptor A_1 fehlen.

Dieser Defekt müßte in Absorptionsversuchen zu erkennen sein. Vorbehandlung eines $\alpha_1$haltigen Serums mit Blutkörperchen Baumann dürfte nicht dazu führen, das Isoagglutinin für sämtliche Proben aus der Gruppe A unwirkbar zu machen. Es müßten vielmehr die $\alpha_1$haltigen Blutproben auch weiter kräftig agglutiniert werden. Der Versuch, zu dem uns 7 Blutproben aus der Gruppe A neben derjenigen des Patienten Baumann zur Verfügung standen, fiel folgendermaßen aus:

Versuch 13.

Absorption eines Isoagglutinins (Serum B Enk.) mit Erythrozyten AB Baumann.

Prüfung des Abgusses gegen verschiedene Blutproben der Gruppe A.

	A							AB
	1009	11	13	12	15	18	29	Baumann
Abguß Serum B	++++	++++	++++	++++	+)	++++	++++	+)

) Agglutination verschwindet nach Schütteln.

Der Versuch zeigt, daß die Absorption das Serum der Vorbehandlung (B Enk.) für die absorbierenden Erythrozyten größtenteils unwirksam gemacht hat, dagegen werden von den Erythrozyten der Gruppe A noch 5 Proben kräftig agglutiniert, eine sechste, A 1115, aber verhält sich genau wie die Blutprobe Baumann. Eine zweite Absorption, die an sich wünschenswert war, konnte infolge des Materialmangels nicht angeschlossen werden. Immerhin aber weist der Versuch auf Unterschiede zwischen verschiedenen A-Blutproben hin. Ob die Unterschiede quantitativer oder qualitativer Art sind, läßt sich aus diesem Versuch allein noch nicht entscheiden. Liegen qualitative Unterschiede vor, so würde man das Blut Baumann und das Blut No. 15 als defekt anzusehen haben, während die anderen 5 Blutproben ein A_1 enthalten.

Einen zweiten Absorptionsversuch, ebenfalls mit Erythrozyten von Baumann, aber mit einem anderen Antiserum, nämlich mit einem Serum der Gruppe O, ausgeführt, zeigt die nächste Tabelle:

Versuch 14.

Serum O. Stat. 23, 3,0 + Blutkörperchen AB Baumann Sed. 1,5, 20 Min. Eisschrank.

Prüfung des Abg. gegen A-Blutkörperchen

	A						AB			
	1116	19	20	21	22	23	1113	1088	1115	Baumann
Abg. Serum O	—	++	++	+++	+++	+++	(+)	—	—	—

Bei diesem Versuch sind die Unterschiede der Ablesung qualitativer Art. Einigen glatt negativen Reaktionen stehen deutlich

positive gegenüber. Bemerkenswert ist, daß neben dem Blute Baumann auch das Blut 1115 nicht mehr agglutiniert wurde. Das Blut 1115 ist das gleiche Blut, welches sich in dem vorangegangenen Versuch ebenfalls genau wie das Blut Baumann verhielt.

c) Absorptionsversuch mit einer als defekt verdächtigen Blutprobe.

Von den 4 Blutproben des letzten Versuches, welchen ein Rezeptor A_1 zu fehlen schien, wurde willkürlich die Blutprobe 1116 ausgewählt. Mit den Erythrozyten wurde ein Serum der Blutgruppe O absorbiert. Das Ergebnis war nicht das erwartete. Das Serum O erwies sich nach der Absorption als gänzlich frei von jeglichem Agglutinin.

Versuch 15.

	A								AB			A
	3	7	10	14	16	18	19	22	2	6	57	1116
Abg. Serum O	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		—

Ich gebe diesen Versuch, obgleich er durchaus negativ ausgefallen ist, hier ausführlich wieder, weil wir darartige unerwartete Versager sehr häufig zu verzeichnen hatten. Im vorliegenden Falle könnte man das negative Ergebnis vielleicht damit erklären, daß das verwendete Serum O ein Agglutinin α_1 von vornherein gar nicht enthielt. Wir hatten aber die gleichen negativen Befunde auch bei Verwendung von Serumproben, bei welchen ein α_1 sicher nachgewiesen war.

2. Serum AB 91.

a) Direkte Agglutination.

Versuch 16.

	A				AB
	70	72	76	78	91
Serum AB 91	—	—	+	+	—

Die Blutkörperchen 76 und 78 wurden deutlich agglutiniert, während die beiden anderen Blutproben negativ waren.

b) Absorptionsvermögen der Blutkörperchen AB 91.

Serum O 1223 3,0 + Blutkörperchen AB 91 Sed. 1,5, 20 Min. Eisschr. Prüfung des Abg. gegen A- und B-Blutkörperchen.

Versuch 17.

	A												AB
	1158	62	68	90	1200	1	4	29	30	31	32	34	91
Abg. rum O	+++	±	—	+++	++++	+++	+++	++++	+++	+	++++	+++	—

Von den untersuchten 12 A-Proben reagierten 2 negativ, eine dritte (A 31) erheblich schwächer als die anderen.

Die bisherigen Versuche entsprechen den Befunden von Landsteiner und Witt. Mangels einer direkten Vergleichung unserer Blutproben mit defektem A mit den entsprechenden Fällen von Landsteiner und Witt können wir die Identität der Erscheinungen nur vermuten, sie aber nicht bestimmt beweisen. Für die Identität spricht, daß hier wie dort die defekten Typen gegenüber dem AA_1-Typus an Häufigkeit stark zurücktraten (wie ja auch die Sera mit Agglutinin α_1). Ein einziges Mal haben wir nun ein Serum beobachtet, welches nicht die Mehrzahl, sondern nur ganz wenige der A-haltigen Blutproben agglutinierte. Es war dies das Serum AB Sech.

3. Blut AB Sech.

Versuch 18.

	A											AB
	1158	62	68	90	1200	1	4	29	30	31	32	34	77
Serum AB Sech.	—	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Se. AB 77	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Es wurden also von 13 verschiedenen A-haltigen Blutproben, darunter einer Probe AB, nur zwei Blutproben, nämlich No. 62 und 68, agglutiniert. Das vergleichsweise mit angesetzte Serum AB No. 77 erwies sich als frei von Agglutinin.

Das ungewöhnliche Verhalten des Serums AB Sech. findet seine Aufklärung durch den bereits angeführten Versuch No. 17, in welchem wir die eben verwendeten Erythrozytenproben einer Analyse durch das aus dem Versuch No. 16 und 17 uns bereits bekannte Serum AB 91 unterzogen haben.

Es ergibt sich, daß die Blutproben No. 62 und 68 gerade diejenigen sind, welchen ein A_1 fehlt. Der Versuch mit dem Serum Sech. zeigt, daß sich die Blutproben No. 62 und 68 nicht nur negativ durch das Fehlen eines Rezeptors unterscheiden, sondern daß sie auch durch einen positiv nachweisbaren Rezeptor A_2 vor den anderen Proben ausgezeichnet sind. Dieser Versuch spricht überzeugend für die Auffassung Landsteiners, welcher A-Blutkörperchen vom Typus AA_1 und AA_2 unterscheidet.

Das Studium dieser Verhältnisse ist erschwert durch die Feinheit der Reaktion und ihr nicht ganz regelmäßiges Auftreten. Ich mache auf das Blut No. 31 aufmerksam, welches im Versuch No. 17 verhältnismäßig schwach agglutiniert wurde. Um sich vor Selbsttäuschung zu bewahren, ist es deshalb notwenig, daß der Untersucher seine Ablesungen „blind" vornimmt. Das ist auch bei den vorstehenden Versuchsreihen geschehen, bei denen sich das Harmonieren der Tabellen Versuch No. 17 und No. 18 erst nachträglich beim Vergleich der bereits niedergeschriebenen Protokolle herausgestellt hat.

Eine Bestätigung unserer Auffassung lieferte nun weiter noch ein Absorptionsversuch, den wir mit Erythrozyten von Sech. und dem oben benutzten Serum O 1223 ausführten.

Der Abguß aus dem Serum O 1223 wurde gegen A- und AB-Blutkörperchen geprüft.

Versuch 19.

	A										AB
	1258	62	68	90	00	1	4	6	9	12	Sech.
Abg. Serum O	—	+)	+)	—	—	—	—	—	±	++	—

) Ablesung mikroskopisch.

Wir können aus diesem Versuch schließen, daß das Serum 1223 ein Agglutin α_2 enthält.

Zur Ergänzung wurde mit einem neuen Serum O ein entsprechender Versuch angesetzt. Das Serum wurde im Absorptionsversuch mit frisch entnommenen Erythrozyten Sech. vorbehandelt, der Abguß mit 9 verschiedenen A-Proben angesetzt. Keine der Proben wurde agglutiniert.

Versuch 20.

	A								AB
	1170	72	76	78	80	83	86	89	Sech.
Abg. Serum O	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Von den hier verwendeten Erythrozyten sind uns einige aus dem Versuch No. 16 bereits bekannt. Wir hatten gesehen, daß den Proben 70 und 72 ein A_1 fehlt, während es bei den Proben 76 und 78 vorhanden ist. Wenn nun das Serum O nach Absorption mit dem Blut AA_2 sich als ganz agglutininfrei erweist, so folgt hieraus, daß dieses Serum ein Agglutinin α_1 nicht enthält. Die obigen Befunde sprechen in Uebereinstimmung mit Landsteiner und Witt mit Sicherheit dafür, daß es Untergruppen AA_1 und AA_2 gibt.

Hierbei sind neben quantitativen sicherlich auch qualitative Momente maßgebend.

II. Untergruppen und Unterschiede in der Agglutininempfindlichkeit verschiedener Blutproben.

Prüft man Erythrozytensuspensionen verschiedener Versuchspersonen mit ein und demselben Isoagggglutinin, so erhält man für ein bestimmtes Serum fast stets annähernd die gleichen Endtiter, gleichgültig von welcher Versuchsperson die Erythrozyten stammen. Voraussetzung ist allerdings, daß die Blutkörperchenproben ganz frisch zur Untersuchung kommen. Thomsen (15) hat auf diesen Punkt besonders hingewiesen und auch eingehende Untersuchungen, über die Shigeno aus unserem Institut noch ausführlich berichten wird, haben gezeigt, daß die individuelle Schwankungsbreite in der Empfindlichkeit minimal ist. Nur ganz ausnahmsweise trifft man Personen mit auffallend unterempfindlichen Erythrozyten. Ein Beispiel einer wenig empfindlichen Blutprobe der Gruppe A stellt das Blut A 7 dar.

Wie wir zu diesem Blut gekommen sind, wird weiter unten besprochen werden.

Versuch 21.

		Erythrozyten A 7	Erythrozyten A 28		
Endverdünnung	Serum B Aronsohn	64	256)	1	) nicht weiter ausgewertet
	„ B Günther	32	128	1	
	„ B H_1 v. 26. III.	64	256	2	
	„ B Sauthe	8	16	2	
	„ B 8182	64	64	2	

1 = Ablesung nach Zentrifugierung.
2 = Ablesung nach 24 Std. Zimmertemperatur.

Für 4 der untersuchten agglutinierenden Sera sind die Unterschiede gleichsinnig, derart, daß A 7 deutlich weniger empfindlich ist. Gegenüber der fünften Serumprobe treten die Unterschiede aber nicht hervor.

Die erhaltenen Endtiter wurden ein wenig von der Art der Ablesung beeinflußt. Die geringere Empfindlichkeit des Blutes A 7 tritt aber sowohl dann auf, wenn kurz nach Ansetzen des Versuches die Röhrchen zentrifugiert wurden. wie auch dann, wenn man die Röhrchen 24 Stunden im Zimmer stehen ließ und dann ohne Zentrifugieren mit bloßem Auge ablas.

Zur Prüfung, ob die Unterempfindlichkeit von A 7 auf einem quantitativen oder qualitativen Rezeptordefekt beruht, habe ich die roten Blutkörperchen A 7 zu einem Absorptionsversuch benutzt.

Versuch 22.

Serum O XVII vom 2. IV. 3,0 + Sed. A 7 0,3, 30 Min. Eisschrank. Prüfung des Abg. gegen A-Blutkörperchen.

	A							
	56	61	62	63	73	74	57	7
Abg. Serum O	—	+	+	+	—	—	+	—

Die Blutprobe No. 7 erweist sich in der Tat als bindungsschwach. Das Agglutinin für die Probe A 7 selber sowie für einige andere Blutproben ist gebunden worden, während noch andere Proben weiter agglutiniert werden.

Der gleiche Versuch bei 37° zeigt eine Agglutination nur noch für eine einzige Blutprobe, nämlich No. 62.

Versuch 23.

	A							
	56	61	62	63	73	74	57	7
Abg. Serum O	—	—	(+)	—	—	—	—	—

In kleineren Versuchsreihen wurde auch auf Sera der Gruppe A vom Typus α_1 gefahndet. Es wurden also Sera der Gruppe A mit Erythrozyten einer Reihe von verschiedenen A-Personen angesetzt. Ich bin dabei auf ein Agglutinin innerhalb der Gruppe A nicht gestoßen. Bei dem geringen Umfang dieser Versuche läßt sich aber aus dem negativen Ausfall ein Schluß nicht ziehen.

Die Deutung der positiv ausgefallenen Versuche bleibt nach wie vor schwierig. Daß es sich nicht nur um quantitative Unterschiede handeln kann, ist nach den Angaben von Landsteiner und Witt (vgl. Landsteiners Bemerkung zu Lauer) und nach meiner Bestätigung dieses Befundes sicher.

Gibt es auch Hämolysine α_1 und α_2?

Die Beantwortung dieser Frage ist mit Rücksicht auf die Bluttransfusion von Interesse. Es ist noch nicht nachgewiesen, daß bei den Transfusionsunfällen die Isoagglutinine eine große Rolle spielen, wohl aber haben unzweifelhaft die Isolysine klinische Bedeutung. Dies ergibt sich aus den Veränderungen des Blutes, die bei Transfusionsunfällen schon wenige Minuten nach der Zufuhr des antikörperhaltigen Spenderblutes auftreten. Auch Tierversuche, so z. B. von Oehlecker (16), stützen diese Ansicht (ausführlich behandelt diese Frage die Monographie von Oehlecker).

Falls die Isoantikörper α_1 und α_2 auch hämolytisch wirken sollten, so müßte man erwarten, daß bei Transfusionen innerhalb der Gruppe A oder von A-Blut auf einen AB-Empfänger gelegentlich Transfusionsunfälle auftreten, die durch die Wirkung eines Untergruppenisolysins α_1 oder α_2 hervorgerufen werden. Beobachtet sind derartige Fälle, soweit sich aus der mir zugänglichen Literatur ergibt, bisher nicht.

Hiermit stimmt gut überein, daß es mir nicht gelungen ist, Isolysine des Typus α_1 oder α_2 aufzufinden. Nach Analogie mit den bekannten gruppenspezifischen Isolysinen war zu erwarten, daß der Nachweis, wenn überhaupt, am ehesten mit ganz frisch entnommenem, höchstens wenige Stunden altem Serum gelingen würde. So frische Sera standen mir nur sehr wenige zur Verfügung. Ich habe infolgedessen nur eine kleine Anzahl von Versuchen ausführen können. Einige dieser Versuche wurden mit gruppengleichem Serum und mit Serum AB angestellt. Zu anderen Versuchen wurden Sera O benutzt, welche erfahrungsgemäß am häufigsten kräftig isolytisch wirken. Hier wurde ohne vorangegangene Absorption einfach geprüft, ob das Isolysin für eine Reihe verschiedener A-Proben Unterschiede zeigt.

Es erschien nicht ausgeschlossen, daß das Isolysin gerade im Sinne eines α_1 oder α_2 wirksam sein konnte. Die Beobachtung hat aber keinen Anhaltspunkt hierfür gegeben, die untersuchten Proben

wurden vielmehr sämtlich ohne Unterschied von dem Serum isolysiert. Man mußte dem Serum also schlechthin ein Isolysin α zusprechen. Ob daneben noch ein Isolysin α_1 oder α_2 existiert, hätte nur auf dem Wege des Absorptionsversuches geprüft werden können, wofür in unseren Fällen die Menge des verfügbaren Materials nicht ausreichte.

III. Absorption von menschlichem Agglutinin Anti-A durch Tierblut.

Es ist seit langem bekannt, daß sich in der Tierreihe Blutkörperchenstrukturen finden, welche mit dem A des Menschen eine gewisse Aehnlichkeit haben. In diesem Sinne kann man von einem A im Blute von manchen Schweinen, Rindern, Schafen sprechen (Hirszfeld u. a.).

Eine, wie es scheint, völlige Uebereinstimmung mit dem A des Menschen findet sich nur bei den höheren Affen (Landsteiner und Mitarbeiter).

Es erschien nun nicht ausgeschlossen, durch Absorption des Isoagglutinins α an Tierblut restliche Antikörper zu erhalten, welche auf die roten Blutkörperchen verschiedener Menschen ungleich einwirken würden. Versuche in dieser Richtung habe ich mit dem Blute von Schweinen und Schafen angestellt.

1. Absorptionsversuche mit Schweineerythrozyten.

Zur Auswahl eines A-haltigen Schweineblutes wurden 10 verschiedene Proben von Schweineblut mit einem Immunserum angesetzt, welches durch Immunisierung eines Kaninchens mit Schaferythrozyten gewonnen war. Dieses Serum K 49 agglutinierte hochgradig und spezifisch Menschenerythrozyten der Blutgruppe A. Dieses Verhalten läßt sich auf den gemeinsamen Besitz eines Rezeptors zurückführen, welcher sowohl im Schafblut als auch in der Blutgruppe A des Menschen enthalten ist [Schafanteil des A-Rezeptors (Schiff-Adelsberger)].

Das Serum K 49 agglutinierte von den 10 geprüften Schweineblutproben lediglich eine einzige, No. 9.

Es wurde nun ein Serum O in 3 parallelen Versuchsreihen mit den Schweineerythrozyten No. 8, 9 und 10 im Absorptionsversuch behandelt. Alsdann wurden die Abgüsse gegen 4 verschiedene frisch entnommene Blutproben Mensch A ausgewertet. Das Ergebnis zeigt der nachstehende Versuch:

Versuch 24.

Abgüsse 8—10 (Serum O vom 2. V. behandelt mit Schweineblutkörperchen 8, 9 und 10) und das unbehandelte Serum O werden gegen 4 A-Blutsorten ausgewertet.

		Blutkörperchen A			
		662	667	688	691
Abguß Schw. 8 Endverdünnung	1:2	++++	++++	++++	++++
	1:4	++++	++++	++++	+++
	1:8	++++	+++	+++	—
	1:16	++	+++	+++	—
	1:32	+	++	+	—
	1:64	—	—	—	—
	Endtiter	32	32	32	4
		662	667	688	691
Abguß Schw. 9 Endverdünnung	1:2	++++	++++	++++	—
	1:4	+++	++++	++++	—
	1:8	+++	++++	+++	—
	1:16	++	+++	+++	—
	1:32	(+)	—	+++	—
	1:64	—	—	+	—
	1:128	—	—	—	—
	Endtiter	32	16	64	—
		662	667	688	691
Abguß Schw. 10	1:2	++++	++++	++++	+++
	1:4	+++	++++	++++	+++
	1:8	+++	++++	++++	++
	1:16	++	+++	+++	++
	1:32	+	+	+	(+)
	1:64	—	—	—	—
	Endtiter	32	32	32	32
		662	667	688	691
Serum O unbehandelt	1:2	++++	++++	++++	++++
	1:4	++++	++++	++++	+++
	1:8	++++	++++	++++	+++
	1:16	++++	++	++++	++
	1:32	+++	+	++	+
	1:64	(+)	+	+	(+)
	1:128	—	—	—	±
	Endtiter	64	64	64	64

Das unbehandelte Serum agglutiniert alle Blutproben bis zu einer Verdünnung 1:64. Die Vorbehandlung mit dem Schweineblut No. 10 hat den Titer für alle 4 Proben von Menschenblut etwas herabgesetzt (1:32). Man wird hier eine unspezifische Abschwächung annehmen dürfen. Das Schweineblut No. 8 zeigt die gleiche, anscheinend unspezifische Abschwächung für 3 der

Menschenblutproben. Der Titer für die 4. Probe ist um das Sechzehnfache herabgesetzt, was möglicherweise auf eine spezifische Beziehung zwischen dem Schweineblut No. 8 und dem Menschenblut A 91 schließen läßt. Das Schweineblut No. 9, also dasjenige, welches uns durch seine Reaktion mit dem Kaninchenimmunserum No. 49 aufgefallen war, hat das Serum O für das eine Menschenblut, nämlich das Blut No. 91, vollständig unwirksam gemacht.

Wir dürfen aus diesem Versuch schließen, daß jedenfalls das Blut No. 91 im Bau seines A-Rezeptors von den Vergleichsblutproben abweicht. Der hier begangene Weg eröffnet also die Möglichkeit, ebenfalls zu Untergruppen zu gelangen. Aehnliche Versuche, wenn auch wohl meist zu etwas anderem Zweck ausgeführt, finden wir wiederholt in der Literatur. Ich verweise besonders auf die Arbeiten von Dungern und Hirschfeld und die späteren Untersuchungen von Hirschfeld mit Amsel, Halber (17) u. a. Weitere Untersuchungen konnten mit dem Schweineblut 9 nicht vorgenommen werden, da es in zu geringen Mengen vorhanden und eine Neubeschaffung des vom Schlachthof bezogenen Blutes nicht möglich war.

2. Absorption mit Schafblut.

Nach Schiff und Adelsberger (18) enthält Schafblut regelmäßig einen Teilrezeptor des menschlichen A-Blutes (Rezeptor A_1 von Schiff und Adelsberger). Diese Feststellung ist von Landsteiner sowie Sachs und seinen Mitarbeitern bestätigt worden. Die Annahme von Hirszfeld, daß der Rezeptor A_1 sich nicht bei allen, sondern nur bei einzelnen Schafen vorfindet, ist unrichtig, wie zahlreiche seit Jahren auf diesen Punkt gerichtete Untersuchungen unseres Institutes mit Sicherheit beweisen. Es ist nun aber nicht ausgeschlossen, daß, auch abgesehen von diesem Rezeptor A_1, zwischen Menschenblut A und dem Blute einzelner Schafindividuen noch besondere Beziehungen bestehen. Es ist möglich, daß die Unterscheidung, die Hirszfeld zwischen Schaf-O und Schaf-A gemacht hat, auf derartige Besonderheiten zurückgeht.

Der Liebenswürdigkeit von Herrn Dr. Hirszfeld verdanken wir Schafblutproben, die er als Schaf-O und Schaf-A bezeichnet.

Ich habe mich zunächst davon überzeugt, daß sowohl Schaf-O wie Schaf-A — und zwar in ganz gleicher Weise — das Agglutinin für Mensch-A aus dem oben erwähnten Immunserum entfernen. Weiter hat sich gezeigt, daß beide Blutsorten in gleicher Weise durch ein Schafimmun-Hämolysin beeinflußt werden, welches durch Immunisierung mit Menschenblut-A gewonnen war. Der

A_1-Rezeptor von Schiff und Adelsberger ist also in beiden Blutproben in gleicher Weise vorhanden gewesen.

Weiter habe ich nun ein Serum der Gruppe O Kuhlke mit Erythrozyten Schaf-O einerseits, Schaf-A andererseits im Absorptionsversuch gemischt, danach die Abgüsse wie das unbehandelte Serum gegen A-Blutkörperchen geprüft:

Versuch 25.

	Blutkörperchen A				
	12	13	14	15	16
Abguß mit Schaf-O	++++	++++	+++	+++	+++
„ „ Schaf-A	++++	+−+	+++	+++	+++
Serum O unbehandelt	++++	++++	++++	++++	++++

	Blutkörperchen A				
	24	34	86	91	7
Abguß mit Schaf-O	+++	++++	+++	++	++++
„ „ Schaf-A	+	++++	+++	++++	±
Serum O unbehandelt	++++	++++	++++	++++	++++

Es ergibt sich also hier in der Tat ein serologischer Unterschied zwischen Schaf-O und Schaf-A. Das Schafblut A hat ein stärkeres Absorptionsvermögen für das menschliche α aus dem Serum O-Kuhlke. Deutlich tritt das aber bei den untersuchten 10 Blutproben nur zweimal hervor. Die eine der Blutproben ist No. 24, die nicht weiter untersucht werden konnte, die andere ist die Probe No. 7, über deren Verhalten weiter oben bereits berichtet wurde.

Der Versuch zeigt, daß es im Prinzip möglich ist, durch Absorption mit geeignetem Tierblut Differenzen in der Gruppe A aufzufinden. An eine praktische Ausnutzung dieser Möglichkeit ist aber zurzeit nicht zu denken. Es bestehen dieselben Schwierigkeiten, auf die oben bereits hingewiesen wurde.

IV. Antikörper aus tierischem Serum.

1. Normalserum.

Um zu einer Unterteilung innerhalb der A-Blutgruppe zu gelangen, wurde außer menschlichem Serum auch tierisches herangezogen. Ein reines Agglutinin α ohne sonstige Heteroagglutinine für Menschenerythrozyten findet man allerdings nur ausnahmsweise, z. B. bei manchen Meerschweinchen (Williams [19]). Das gruppenspezifische Heteroagglutinin läßt sich aber auch sonst

nicht selten nachweisen, wenn man das tierische Normalserum mit Blutkörperchen der Gruppe O oder B absorbiert. Dann wird das artspezifische Heteroagglutinin und etwa vorhandene Gruppenagglutinine für die Gruppen O oder B aus dem Serum entfernt und ein etwa vorhandenes Agglutinin α ist nunmehr nachweisbar. Dieses α ist aber nicht ohne weiteres als identisch mit dem menschlicher Normalsera anzusehen.

Es wurden 3 verschiedene Rindersera und 3 Schweinesera. die nach Absorption mit menschlichem O- oder B-Blut A-Blutkörperchen noch agglutiniert haben, mit menschlichen A-Blutkörperchen in Kontakt gebracht und die Abgüsse auf ihre Fähigkeit, A-Blutkörperchen zu agglutinieren, geprüft. Dabei zeigte es sich, daß dieses α in jedem Falle herausgenommen war.

2. Immunsera.

Es standen mir 2 Typen zur Verfügung: 1) Homologe Immunsera, also solche, die durch Vorbehandlung von Kaninchen mit Menschenblutkörperchen-A gewonnen waren, und 2) heterologe Immunsera; diese waren nach dem Vorgang von Schiff und Adelsberger durch Immunisierung von Kaninchen mit Schafblut erhalten worden.

a) Homologe Immunsera.

Die Gruppensubstanzen A und B sind serologisch nicht nur durch ihre Reaktionsfähigkeit bei Reagenzglasversuchen charakterisiert, sondern sie vermögen auch die Bildung von Antikörpern im Versuchstier hervorzurufen (Hooker und Anderson, Schiff und Adelsberger u. a.)

Wenn die hypothetischen agglutinablen Substanzen A_1 und A_2 mit den Gruppensubstanzen A und B wesensverwandt sind, so ist zu erwarten, daß auch A_1 und A_2 im Tierkörper als Antigene wirken. Es müßte also gelingen, durch Immunisierung von Kaninchen mit A_1- bzw. A_2-haltigen Erythrozyten spezifische Immunagglutinine α_1 und α_2 herzustellen.

Es war nun nicht möglich, ausdrücklich nur für die Prüfung dieser Frage neue Immunsera zu beschaffen, es konnten vielmehr Sera, die wir durch Vorbehandlung mit Mischblut-A (von mehreren verschiedenen Personen herrührend) gewonnen hatten, auch zum Studium der uns hier interessierenden Frage benutzt werden. Es

war nur nötig, diese Sera mit Blutproben des Typus A_2 oder A_1 vorher zu absorbieren. Dann mußten etwaige Untergruppenantikörper, die der Blutsorte der Absorption nicht entsprachen, rein zutage treten.

Mir stand ein Serum K 35 zur Verfügung. Das Serum war gewonnen durch Vorbehandlung des Kaninchens 35 durch dreimalige Injektion mit Menschenblut-A in durchschnittlich 3- bis 5tägigen Abständen. Der Agglutinintiter des Serums für Menschenblut-A betrug 1:3200, für O 1:1600. Nach Vorbehandlung mit Menschenblut O blieb ein Agglutinin-α im Immunserum zurück (Titer für A 1:200).

Für meine Versuche wurde das Serum in einer Verdünnung 1:50 verwendet. Die Vorbehandlung wurde in der Weise vorgenommen, daß zu 5 Teilen Serum 1:50 ein Teil Blutkörperchensediment gesetzt und das Gemisch 30 Minuten im Eisschrank belassen wurde. Die Prüfung der Abgüsse mit den A-Blutkörperchen wurde in der üblichen, oben geschilderten Weise vorgenommen.

Das Serum K 35 wurde in 10 Fällen absorbiert, 4mal mit A, 6mal mit AB-Blutkörperchen. Die Abgüsse wurden im ganzen gegen 50 A- und 4 AB-Blutsorten geprüft. Auch ohne direkte serologische Untersuchung kann angenommen werden, daß sich unter etwa 10 verschiedenen A-Blutproben zumindest 1 bis 2 finden, welche von dem Faktor A_1 frei sind. In allen diesen zahlreichen Versuchen hat die Absorption mit Blut der Gruppe A stets dazu geführt, daß das gesamte Agglutinin-Anti-A gebunden wird.

Es muß daraus geschlossen werden, daß unser Immun-Anti-A frei war von einer Komponente α_1 oder α_2. Es ist also nicht gelungen, mit Hilfe eines Immunagglutinins Unterschiede innerhalb der Blutgruppe A nachzuweisen. Dieser negative Befund kann jedoch die Frage, ob die Rezeptoren A_1 und A_2 antigene Eigenschaften besitzen, nicht endgültig im negativen Sinne erledigen. Es ist möglich, daß die entsprechenden Antikörper verhältnismäßig selten gebildet werden, so daß man vielleicht erst bei Untersuchung einer größeren Reihe verschiedener Immunsera Aussicht auf ein positives Ergebnis hat.

b) Versuche mit heterologem Immunserum (Schaf-Antiserum).

Heterologe Immunsera Anti-A wurden, wie bereits erwähnt, durch Vorbehandlung mit Schafblut erhalten. Diese Sera haben

rein technisch vor dem homologen Immunserum den Vorteil, daß sie genau wie ein isoagglutininhaltiges Serum direkt im Agglutinationsversuch, also ohne vorangegangene Absorption, gruppenspezifisch wirksam sind. Für die Untergruppenfrage ist zu berücksichtigen, daß ein derartiges Serum nicht an dem gesamten A-Rezeptor, sondern nur an dem Schafanteil (Rezeptor A_1 von Schiff und Adelsberger) angreift. Die mit einem solchen Serum durchgeführte Untersuchung auf Untergruppen ist also eine Analyse des Schafanteils von A.

Es war zunächst zu untersuchen, ob dieser Schafanteil bei allen Personen der Gruppe A vorkommt oder nicht. Die umfangreichen Erfahrungen unseres Instituts und ebenso die Angaben aus dem Institut von Sachs (21) über die Ersetzbarkeit des Isoagglutinins Anti-A durch geeignete Schafimmunsera haben erwiesen, daß der Schafanteil ausnahmslos bei Blutproben der Gruppe A vorkommt. (Das gleiche gilt nach ausgedehnten noch unveröffentlichten Beobachtungen von Shigeno auch für das A in der Blutgruppe AB.) Es war also zulässig, von vornherein den Versuch einer Unterteilung wieder auf Absorptionsversuche zu stützen.

Das Serum vom Typ K 49 wurde im ganzen 20mal mit menschlichen A-, zweimal mit AB-Blutkörperchen absorbiert. Danach wurden die Abgüsse gegen A-Blutkörperchen in Reihen bis zu 14, insgesamt gegen 214 A- und 4 AB-Blutproben angesetzt. Die Reaktionen verliefen in allen Fällen negativ.

Zusammenfassung.

1) In der Blutgruppe A fanden sich 2 Untergruppen, welche sich im Sinne von Landsteiner und Witt durch die Anwesenheit besonderer Rezeptoren A_1 und A_2 unterscheiden. Die Unterscheidung gelang entsprechend den Angaben von Landsteiner und Witt auch mit Hilfe von ausgewählten Serumproben der Blutgruppe AB.

In der Gruppe AB fanden sich Sera mit einem Agglutinin α_1 unter 69 Proben 11mal; ein Agglutinin α_2 wurde bei den gleichen Proben einmal gefunden. Die angegebenen Zahlen gelten bei Anwendung der oben beschriebenen Technik.

Die Existenz der Rezeptoren A_1 und A_2 wurde durch mehrfach variierte Absorptionsversuche weiter bestätigt. Auch im Serum

der Gruppe O und B läßt sich durch geeignete elektive Absorption ein Untergruppen-spezifisches Agglutinin α_1 feststellen.

2) Untergruppenspezifische Isolysine konnten bisher nicht nachgewiesen werden.

3) Untergruppenspezifische Immunagglutinine konnten ebenfalls nicht nachgewiesen werden (Versuche an einem homologen und heterologen Immunserum).

Eine Ausdehnung dieser Versuche auf eine größere Reihe von Immunsera ist wünschenswert.

Literatur.

1) Landsteiner and Levine, Journ. of Immunol., Vol. 12, 1926, No. 6.
2) Brahn und Schiff, Berliner Mikrobiolog. Ges., 10. VI. 1929.
3) Bernstein, Klin. Wochenschr. 1924, No. 33, S. 1924.
— Zeitschr. f. indukt. Abstamm.- u. Vererbungsl., 1925, 237.
4) v. Dungern und Hirschfeld, Münch. med. Wochenschr., 1910, S. 741.
— Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exp. Ther., Orig., Bd. 6, 1910, S. 284.
— ebenda, Orig., Bd. 8, 1911, S. 526.
5) Schütze, Brit. Journ. of experim. Pathol., Vol. 2, 1921, p. 26.
6) Guthrie and Huck, Bull. John Hopkins Hosp. 34, 37—80 et suiv. 1923.
— ibid., Vol. 35, 1924, p. 23.
7) Coca and Klein, Journ. of Immunol., Vol. 8, 1923, p. 477.
— — Proc. of the Soc. f. exp. Biol. and Med., Vol. 20, 1923, p. 466.
8) Lattes, L'Individualité du Sang — en Biologie, en Clinique et en Médicine Légale. Paris 1929.
9) Mino, Münch. med. Wochenschr., 1924, S. 1129.
10) Lattes and Cavazutti, Journ. of Immunol., 1924, p. 407.
11) Lauer, Alfred, Dtsch. Zeitschr. f. d. ges. ger. Med., Bd. 11, 1928, S. 264.
12) Landsteiner, The Newer Knowledge of Bakteriology and Immunology. Chicago 1928.
— Zeitschr. f. d. ges. gerichtl. Med., Bd. 13, Heft 1.
13) Landsteiner and Witt, Proc. of the Soc. f. exp. Biol. and Med., Vol. 21, 1924, p. 389.
— Journ. of Immunol., Vol. 11, 1926, p. 221.
14) Schiff, Die Technik der Blutgruppenuntersuchung, 2. Aufl. 1929.
15) Thomsen, Zeitschr. f. Rassenphysiol., 1929, S. 198.
16) Oehlecker, Bluttransfusionen. Aus „Ergebnisse der ges. Medizin".
17) Hirschfeld und Halber, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 59, 1928, Heft 1/2.
18) Schiff und Adelsberger, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 40, 1924, H. 4/5, S. 335.
19) Williams, zitiert nach Schiff und Adelsberger.
20) Hooker and Anderson, Journ. of Immunol., Vol. 6, 1921, p. 419.
21) Sachs und Klopstock, Methoden der Hämolyseforschung (mit Einschluß der Hämagglutination). Berlin-Wien 1928.

Lebenslauf.

Geboren am 10. April 1905 zu Röbel in Mecklbg. als Sohn des Tierarztes Dr. Aronsohn, besuchte ich die Privatschule in Röbel, danach das Humanistische Gymnasium zu Rostock, welches ich mit bestandener Reifeprüfung verließ.

Ich studierte zunächst 3 Semester Veterinärmedizin, wandte mich dann dem human-medizinischen Studium zu und bestand Michaelis 1925 das Physikum, am 14. Dezember 1928 das human-medizinische Staatsexamen. Danach war ich als Medizinalpraktikant $5^1/_2$ Monate in der inneren Abteilung, seit dem 1. Juni 1929 in dem Pathologisch-anatomischen Institut des Städtischen Krankenhauses im Friedrichshain tätig.

Während meiner Medizinalpraktikantenzeit arbeitete ich gleichzeitig in der Bakteriologischen Abteilung des hiesigen Krankenhauses, wo ich eine experimentelle Arbeit über „Ueber Untergruppen der Blutgruppe A des Menschen“ anfertigte.

Hans Gerhard Aronsohn.